



Title	Gene aberration profile of tumors of adolescent and young adult females( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	菅家, 康之
Citation	
Issue Date	2020-09-30
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1329">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1329</a>
Rights	Fulltext: Publisher's version is "Oncotarget. 2017 Dec 29;9(5):6228-6237. doi: 10.18632/oncotarget.23765. Copyright: Kanke et al", used under CC BY 3.0
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2023-05-05T17:20:37Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	菅家 康之
学位論文題名	Gene aberration profile of tumors of adolescent and young adult females ( AYA世代女性がんの遺伝子異常プロファイル )
<p>AYA (Adolescent and young adult、15 歳～39 歳) 世代の悪性腫瘍の予後は未だ改善が乏しいのが現状であり、腫瘍進展の原因、治療標的や予防につながる遺伝子変異の追求は緊急の課題である。私たちは変異シグネチャー (変異的特徴) や治療標的になり得る遺伝子変異を検索するため、乳癌 48 症例、卵巣癌 22 症例、子宮癌 6 症例からなる AYA 世代女性癌 76 症例 (25 歳～39 歳) を対象に全エクソン、RNA シークエンスを施行した。</p> <p>2 症例の乳癌患者 (4.2%) と 1 症例の卵巣癌患者 (5.3%) に BRCA2 の生殖細胞系列変異を認めた。その乳癌 2 症例とも他の遺伝子においても生殖細胞系列における欠失変異 (TP53 と CHEK2) を認めた。</p> <p>76 症例の変異シグネチャー解析においては、自然発生的な 5-methylcytosine の脱アミノ化と cytidine を脱アミノ化する APOBEC ファミリーの活性が癌化に関与していると示唆された。更に、BRCA2 の生殖細胞系列変異をもつ 3 症例を含む乳癌、卵巣癌 18 症例 (18/70、26%) においては大部分で BRCA1/2 活性の低下を示す”BRCAness”の変異シグネチャーを認めた。また、治療標的になり得る遺伝子変異や高 Tumor Mutation Burden を有する症例は、乳癌においては 24 症例 (50%)、卵巣癌では 17 症例 (77%)、子宮癌では 5 症例 (83%) に認めた。</p> <p>AYA 世代女性がんにおける変異過程や変異遺伝子は非 AYA 世代と共通するところが多く、AYA 世代においても分子標的薬や免疫チェックポイント阻害療法の有効性は期待される。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

令和 2 年 7 月 29 日

大学院医学研究科長 様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

## 【論文審査要旨】

氏 名： 菅家康之

学位論文題名： Gene aberration profile of tumors of adolescent and young adult females  
(AYA 世代女性がんの遺伝子異常プロファイル)

本研究は、AYA 世代の悪性腫瘍の治療標的や病態解明に繋がる遺伝子異常を検討するため、乳癌、卵巣癌、子宮癌の計 76 症例を対象に全エクソンおよび RNA シークエンシングにより分子生物学的検討を行った基礎研究報告である。論文では胚細胞系列変異の検討では乳癌患者(4.2%)と卵巣癌患者(5.3%)に BRCA2 変異を認め、変異シグネチャー解析では APOBEC ファミリーの活性化が悪性化に関与していることが示された。また、AYA 世代の乳癌(50%)、卵巣癌(77%)、子宮癌(83%)は比較的高い頻度で治療標的遺伝子変異や高 tumor mutation burden を持っていることが明らかとなり、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などより効果が期待されるなど今後の治療戦略について考察された。

学位論文審査会では、BRCA 遺伝子以外の同組み換え修復不全に関与する遺伝子や ESR1・ARMT1 融合遺伝子についての質問にも適切な回答が得られた。また、大学院医学研究科委員会全委員で本論文の掲載誌である **Oncotarget** が学位論文審査に関し適正な学術誌であることを確認した。

AYA 世代の悪性腫瘍は第三期がん対策推進計画においても重要な分野別施策項目である。本研究は予後不良な AYA 世代癌の分子生物学的特徴について多くの新知見を示し、また将来的には新たな治療法開発への研究発展も期待される極めて有意義な研究成果であると考えている。

以上より、本論文は本学学位授与に値することを認めるものである。

論文審査委員	主査	乳腺外科学講座	大竹 徹
	副査	産科婦人科学講座	渡辺尚文
	副査	基礎病理学講座	杉本幸太郎